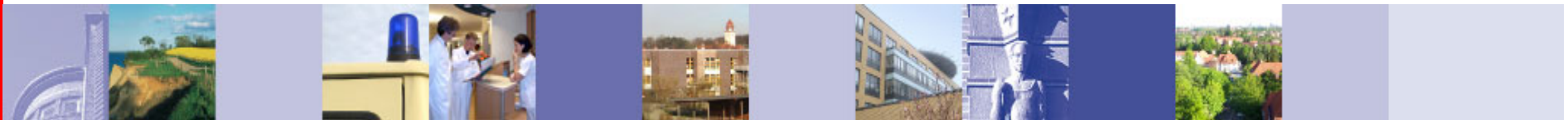


Pharmakokinetik und Dosierungsempfehlungen bei Intensivpatienten

Prof. Dr. Elke Muhl

Klinik für Chirurgie UKSH Campus Lübeck



Medication errors in a surgical intensive care unit

Kropp BJ et al, Crit Care Med 2006, 34,2: 415-25

Herout PM, Erstad BL. Crit Care Med 2004, 32,2:428-32

- Beobachtungsstudie, eine Intensivstation
- >10% Fehler bei gewichtsadaptierter Dosis
- Häufigkeitsverteilung von vermeidbaren Fehlern
 - Dosis vergessen 23%
 - Falsche Dosis 20%
 - Falsches Medikament 16%
 - Falsche Verabreichung 15%
 - Medikamenteninteraktion 10%

Evidenzbasierte Empfehlungen der AMK der Deutschen Ärzteschaft 2. überarbeitete Auflage, Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 2004

- Beziehen sich nicht auf Intensivpatienten
- z.B. Diabetes: Blutzuckereinstellung bei Intensivpatienten, intensivierete Insulintherapie
- z.B. arterieller Hypertonus: intravenöse Steuerung von Blutdruckentgleisungen und Differentialindikation versch. Pharmaka

Welche Faktoren beeinflussen die Pharmakokinetik?

Faktoren des Medikaments

- Hydrophil/ lipophil
- Molekülgröße
- Eiweißbindung
- Eliminationswege
 - renale Clearance
 - extrarenale Clearance
- Metabolisierung
- Resorptionsort/
Applikationsart
(Magen, Dünndarm...)
- präsystemische
Elimination
- Rezeptorkinetik
- Transduktionskinetik

Welche Faktoren beeinflussen die Pharmakokinetik?
**Faktoren des Patienten - Was ist evtl. anders
beim Intensivpatienten?**

- Gewicht (extreme Schwankungen)
- Serum-Albumin/
Gesamteiweiß ↓
- Azidose/Alkalose
- Capillary leak
- Gewebsperfusion
- Resorption
(Durchfälle, Ileus, Reflux....)
- Malabsorption
- Nierenfunktion
- Leberfunktion
- Körpertemperatur
- viele Medikamente/
Interaktionen
- Vasokonstriktion/
dilatation regional/
systemisch



Welche Faktoren beeinflussen
die Pharmakokinetik?

Interferenzen mit Therapien

- Andere Medikamente
- Leberersatztherapie

- Nierenersatztherapie
 - kontinuierlich oder intermittierend
 - Dialyse oder Hämofiltration
 - Dosis der extrarenalen Clearance
 - Art und Größe des Filters
 - Porengröße/ Cut-off
 - Pre-/Postdilution
 - Blutfluß
 - Dialysatfluß und Substituatmenge

Antibiotic dosing in critically ill adult patients
receiving continuous renal replacement therapy


**Trotmann RL, Williamson JC, Shoemaker DM, Salzer WL.
Clin Infect Dis 2006, 41,8:1159-66**

- Vancomycin
- Linezolid
- Daptomycin
- Meropenem
- Imipenem
- Nafcillin
- Ampicillin-sulbactam
- Piperacillin-tazobactam
- Ticarcillin-clavulansäure
- Cefazolin
- Cefotaxim
- Ceftriaxon
- Ceftazidim
- Aztreonam
- Ciprofloxacin/ Levofloxacin
- Moxifloxacin
- Clincamycin
- Amikacin, Gentamycin,
Tobramycin
- Fluconazol
- Itraconazol
- Voriconazol
- Amphotericin B

Arzneimittelinterferenzen - Konkurrenz um

- Gleichen Rezeptor
- Eiweißbindung
- renale Ausscheidung
- Veränderte Biotransformation (z.B. Enzyminduktion, Abbauhemmung, Konkurrenz um Isoenzysme z.B. der Cytochrom-P450-Oxidasen)

Welche Parameter klinisch berücksichtigen?

- 
- A vertical red bar is located on the left side of the slide, extending from the top of the list area to the bottom.
- Verteilungsvolumen
 - Eliminationshalbwertszeit
 - Clearance
 - Blut-Hirnschranke/ Plazentaschranke
 - therapeutische Breite
 - Gewebespiegel, Berg-/ Talspiegel?

Mit welchen Gewichten rechnen bei Intensivpatienten mit morbider Adipositas (160 cm, BMI 47)?

- **TBW** (z.B. Vancomycin) **120 kg**
- **pharmakokinetische Masse** (Fentanyl) **93 kg**
 - $= 52/[1 + (196.4 \times e^{-0.025TBW} - 53.66)/100]$
 - Dosis (mcg/h) = 1,22 x pharmacokinetische Masse - 7,5
 - Shibutani K et al, 2005, BrJAnaesth, 95,3: 377-83
- **ABW** (Heparin-Loading-dose, Aminogykoside) **81 kg**
 - $(TBW - IBW) \times 0.4 + IBW$
 - Erstad BL, Intensive Care Med 2004,30:18-21
- **OBW= obesity adjusted weight** (Ernährung) **61 kg**
 - $= (IWB + [ABW - IBW]) \times 0.25$
 - Cutts ME, Dowdy RP, Ellersieck MR, Edes TE. Predicting energy needs in ventilator-dependant critically ill patients: effect of adjusting weight for edema and adiposity. Am J Clin Nutr 1997,66:1250-56
- **IBW** (z.B. H2-Blocker) **55 kg**

Medikamentendosierung und Lebensalter

- Kinder:

$$\text{Dosis} = \frac{\text{Erwachsenendosis} \times \text{Körperoberfläche}}{1,8}$$

- alte Menschen:

verminderte Elimination/längere Wirkdauer

- durch eingeschränkte Nierenfunktion
- Verlangsamung metabolischer Prozesse
- Exsikkose/ Untergewicht

Medikamentenstudien:

Evidenzgrade:

- **Randomisierte prospektive doppelblinde kontrollierte Vergleichsstudie (gegen Placebo oder gegen Standardmedikament)**
- Kohorten/ Fallkontrollstudien
- Fallberichte
- Empirie, Expertenmeinungen

Probleme:

- **Auswahlkriterien der Studienpatienten???** Bei 43 Kriterien (ohne Diagnosen/ Grund- und Begleiterkrankungen), die pharmakologisch bedeutsam sind.
- **Problem der Nicht-Einwilligungsfähigkeit**

Dosierungen: Patienten mit morbider Adipositas

Erstad BL, Intensive Care Med 2004,30:18-21

	%Eiweiß -bindung	Verteilungs- volumen	Dosis
Amiodaron Lipophil, Fett- Plasma-Ratio 300:1	>80	66±44 L/kg	normal
Digoxin lipophil	80	4-7 L/kg	normal (Spiegel)
Propranolol lipophil	>80	4.3±0.6 L/kg obesity: ↔	initial IBW (klin. Effekt)
Verapamil/ Diltiazem	70-98	5±2.1 L/kg, obesity: ↑	initial TBW (ABW)

Beispiel Gentamycin (Zulassung 1960)

Ortega A. et al, Pharm World Sci, 1999, 21,5:227-32

- Eiweißbindung unter 10 %
- Verteilungsvolumen normal: 0,31 K/kg
- **Dosisgewicht= ABW**
- **Verteilungsvolumen bei Adipösen reduziert**

Adjusted body weight = (total body weight- ideal body weight) x 0.4 + ideal body weight

Beispiel:

Patient 160cm, 120 kg: $ABW = (120 - 55) \times 0.4 + 55 = 81 \text{ kg}$

Beispiel Gentamycin (Zulassung 1960)

Ortega A et al, Ther Drug Monit. 1998 20,2:184-90

- 198 Patienten mit Karzinomen
- Verteilungsvolumen 18.37 ± 5.02 L (0.3-0.32/kgDosisgewicht)
- Clearance 3.34 ± 1.6 L/h
- Patienten mit soliden Tumoren: Tendenz zu größerem Verteilungsvolumen und zu langsamerer Clearance.

Beispiel Gentamycin (Zulassung 1960)

Salazar DE et al, Drug Metaol Dispos 1992,20,3:402-6

Obesity is a risk factor in drug-induced organ injury.

Corcoran GB, Salazar DE. J Pharmacol Exp. Ther. 1989, 248,1:17-22

- Tierversuch, adipöse Ratten, normalgewichtige Kontrollgruppe
- Gentamycin 30 mg/kg TBW bei Kontrollen, bei Adipösen plus 40% des Übergewichts
- In AUC und Plasmakonzentration keine Unterschiede
- Gentamycinkonzentration in den Nieren bei Adipösen 33% höher, Kreatinin im Serum ↑ und Urin pH↓

Beispiel Gentamycin (Zulassung 1960)

Rao SC, Ahmed M, Hagan R. Cochrane Database Syst. Rev 2006, 25,1: CD005091. One dose per day compared to multiple doses per day of gentamycin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates.

- Randomisierte kontrollierte Studien von 1980-2004 (11 von 23 eingeschlossen)
- Vergleich einmalige vs multiple Dosis
- Neugeborene unter 28d
- Therapierfolg (clearance of sepsis) gleich
- Einmaldosis mit höheren Spitzenspiegeln bei Vermeidung toxischer Talspiegel
- Keine Unterschiede in der Nephro- und Ototoxizität

Beispiel Gentamycin (Zulassung 1960)

Ernest D, Cutler DJ. Gentamycin clearances during continuous arteriovenous hemodiafiltration. Crit Care Med 1992, 20,5:586-9

- Pharmacokinetik, 5 Patienten mit ANV
- CAVHD Clearance niedrig, nur ca 25% der totalen Clearance
- Schwankungen der CAVHD-Clearance korrelieren mit Ultrafiltrationsrate ($r^2=0,81$)

Beispiel Gentamycin (Zulassung 1960)

Dager WE, King JH. Aminoglycosides in intermittent hemodialysis: pharmacokinetics with individual dosing. Ann Pharmacother 2006,40,1:9-14

- Prospektive Beobachtungsstudie
 - Intermitt. Dialyse (HD), 167 Patienten
 - **Akutes (ARF) vs chronisches Nierenversagen (CRF)**
 - gleiche Dialyse-Dosis
 - Verteilungsvolumen 0.39 ml/kg IBW
 - HWZ 31.9±20.8h bei ARF und HD
 - HWZ 45.7±24.2h bei CRF und HD
- P<0.001


Elimination signifikant, 30% schneller bei ARF+HD

Beispiel Gentamycin (Zulassung 1960)

Hansen M, Christrup LL, Jarlow JO, Kampmann JP, Bonde J.
Genatycin dosing in critically ill patients. Acta Anaesthesiol
Scand 2001,45,6:734-40

- Verteilungsvolumen \uparrow bei hyperdynamen septischen Patienten \rightarrow Initialdosis 7 mg/kg
- Bei reduzierter Nierenfunktion auch erhöhte Initialdosis in der Sepsis
- Erhaltungsdosis aber reduzieren!

Beispiel Gentamycin (Zulassung 1960)

- 
- A vertical red bar is located on the left side of the slide, extending from the top of the text area to the bottom.
- Jede Studie untersucht nur eine der vielfältigen Veränderungen bei Intensivpatienten (z.B. Sepsis, z.B. Dialyse, z.B. Übergewicht...)
 - Studien haben zwangsläufig geringe Fallzahlen

A vertical red bar on the left side of the slide.

**Für kritisch kranke Patienten
brauchen wir Spiegelbestimmungen**



**Je geringer die therapeutische Breite
eines Medikaments, umso wichtiger
die Spiegelbestimmung**

Beispiel Fluconazol

- Molgewicht 306 Da
- Eiweißbindung 12%
- Verteilungsvolumen normal 0.8 L/kg
- Elimination: renal 80%, 11% Metabolite im Urin
- Clearance $1,27 \pm 0,22$ L/h bei Gesunden
- Metabolisierung: gering
- Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz
- Verteilungsvolumen + Clearance bei adipösen Patienten ↑? Cohen et al, Pharmacotherapy 1997, 17,5:1023-6

Beispiel Fluconazol

Muhl E et al. Influence of CVVHDF an CVVH on the pharmacokinetics of Fluconazole. Eur J Clin Pharmacol 200, 56:671-78

- Verteilungsvolumen abhängig von
 - Proteinbindung (höher bei Pat. mit chron. Nierenversagen und bei Karzinompatienten)
 - pH-Gradient
 - Aktive Transportmechanismen
 - Gesamt-Körperwasser
 - Gewebsperfusion
- Morbide Adipositas: wahrscheinlich Verteilungsvolumen und Clearance erhöht

Cohen LG et al, Pharmacotherapy 1997,17,5:1023-6

Beispiel Fluconazol

Muhl E et al. Influence of CVVHDF an CVVH on the pharmacokinetics of Fluconazole. Eur J Clin Pharmacol 200, 56:671-78

- Clearance bei Gesunden **20 ml/min**
- Clearance bei CVVH **17.5±4.0 ml/min**
- Clearance CVVHD **37.9±4.4 ml/min**
- Akutes Nierenversagen, APACHE-II 16-31
- Gewichtsunterschiede, Sepsis (4) – SIRS (2)
- CVVH/CVVHD- Dosis:

Dialysatfluß 1L/h, Substitutat 1L/h, Predilution, Blutfluß 90 ml/min, Acrylonitril-Filter 0.9m² Oberfläche, Cut-off 50 000 Da.

Für kritisch kranke Patienten brauchen wir

- Pharmakokinetische Untersuchungen**
- Spiegelbestimmungen**
- Je weniger EbM-Daten und je geringer die therapeutische Breite eines Medikaments, umso wichtiger die Spiegelbestimmung**

Medikamente als Ursache einer Hypophosphatämie

- Antazida
- Katecholamine
- Beta-2-Adrenorezeptor-Agonisten
- Natriumbikarbonat
- Acetazolamid